

SF-EMULSION1

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN
AN 2002-746139 [81] WPIDS
DNC C2002-211677
TI Polymer-supported ligand composition for chiral catalyst for conjugate
addition of thiols to unsaturated carbonyl compounds, comprises a specific
structure.
DC A97 E13 J04
PA (KAGA-N) KAGAKU GIJUTSU SHINKO JIGYODAN
CYC 1
PI JP 2002275267 A 20020925 (200281)* 8<--
ADT JP 2002275267 A JP 2001-75090 20010315
PRAI JP 2001-75090 20010315
AB JP2002275267 A UPAB: 20021216

NOVELTY - Polymer-supported ligand composition for a chiral catalyst for
conjugate addition of thiols to unsaturated carbonyl compounds, comprises
a specific structure.

DETAILED DESCRIPTION - Polymer-supported ligand composition for a
chiral catalyst for conjugate addition of thiols to unsaturated carbonyl
compounds, comprises a structure of formula (1).

A = resin portion.

USE - Proline derivatives are used as an inexpensive asymmetry
donor, and the polymer-supported proline derivatives are used in isolation
and recovery of proline derivatives.

ADVANTAGE - Product provides a new method of conjugate addition of
thiols to alpha , beta -unsaturated carbonyl compounds.
Dwg.0/0

BEST AVAILABLE COPY

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2002-275267
(P2002-275267A)

(43)公開日 平成14年9月25日(2002.9.25)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード*(参考)
C 0 8 G 85/00		C 0 8 G 85/00	4 C 0 5 6
B 0 1 J 31/06		B 0 1 J 31/06	Z 4 G 0 6 9
C 0 7 C 319/18		C 0 7 C 319/18	4 H 0 0 6
C 0 8 F 8/00		C 0 8 F 8/00	4 H 0 3 9
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0 4 J 0 3 1

審査請求 有 請求項の数 5 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001-75090(P2001-75090)

(22)出願日 平成13年3月15日(2001.3.15)

(71)出願人 396020800

科学技術振興事業団

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(72)発明者 小林 修

東京都千代田区猿樂町1-6-6-702

(74)代理人 100093230

弁理士 西澤 利夫

最終頁に続く

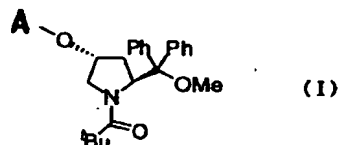
(54)【発明の名称】 高分子固定化配位子化合物とその触媒並びにチオール類の不斉共役付加反応方法

(57)【要約】

【課題】 生成物の単離や不斉配位子としての回収、再使用が容易に可能とされ、連続反応システムにおいても有用となる、高分子固定化されたプロリン誘導体配位子と、これを用いたキラル触媒、並びに前記チオール類の α 、 β -不飽和カルボニル化合物への共役付加のための新しい反応方法を提供する。

【解決手段】 次式(I)

【化1】

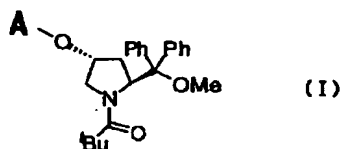


(式中のAは樹脂部分を示す。)で表わされる高分子固定化配位子化合物によりキラル触媒を構成する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次式(I)

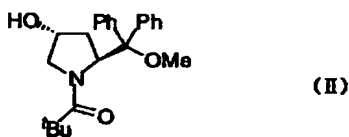
【化1】



(式中のAは樹脂部分を示す。)で表わされる高分子固定化配位子化合物。

【請求項2】 次式(II)

【化2】



で表わされるヒドロキシプロリン誘導体がメリフィールド樹脂に固定化されている請求項1の高分子固定化配位子化合物。

【請求項3】 請求項1または2の高分子固定化配位子化合物と遷移金属のパーフルオロアルキルスルホン酸塩もしくはパーフルオロアルキル硫酸塩とからなる高分子固定化配位子キラル触媒。

【請求項4】 高分子固定化配位子化合物とハフニウムトリフラートとからなる請求項3の高分子固定化配位子キラル触媒。

【請求項5】 請求項3または4のキラル触媒の存在下において、次式 R^1SH (R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基もしくは複素環基を示す)で表わされるチオール類を、次式 $R^2CH=CH-CO-R^3$ (R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基もしくは複素環基を示し、 R^3 は置換基を有していてもよい炭化水素基もしくは複素環基を示す)で表わされる α , β -不飽和カルボニル化合物と反応させ、次式 $R^1S-CR^2-CH_2-CO-R^3$ で表わされる共役付加化合物を合成することを特徴とするチオール類の不斉共役付加反応方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この出願の発明は、不斉合成反応において安価な不斉源として有用なプロリン誘導体を高分子に固定化した、新しい高分子固定化配位子化合物とその触媒、並びにこの触媒を用いたチオール類の不斉共役付加反応方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術と発明の課題】従来より、プロリン誘導体は、様々な生理活性や薬理活性を有する重要な化合物であるだけでなく、不斉合成反応においても、安価な不斉

源として広く利用されている化合物である。

【0003】この出願の発明者らも、プロリン誘導体と $Hf(OTf)_4$ とから調製される錯体が、チオール類の α , β -不飽和カルボニル化合物へのミカエル型共役付加反応において触媒として有効に機能することを見出している。

【0004】しかしながら、このように利用価値の高い不斉源としての光学活性化合物のプロリン誘導体はいずれも反応系において液相で存在するため、その回収、再利用が容易ではなく、連続反応システムに用いることができないという制約があった。

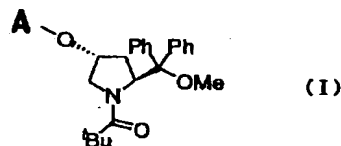
【0005】そこで、この出願の発明は、以上のとおりの問題点を解消し、生成物の単離や不斉配位子としての回収、再利用が容易に可能とされ、連続反応システムにおいても有用となる、高分子固定化されたプロリン誘導体配位子と、これを用いたキラル触媒、並びに前記チオール類の α , β -不飽和カルボニル化合物への共役付加のための新しい反応方法を提供することを課題としている。

【0006】

【課題を解決するための手段】この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、第1には、次式(I)

【0007】

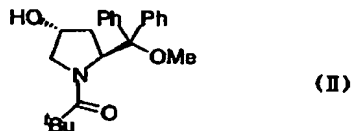
【化3】



【0008】(式中のAは樹脂部分を示す。)で表わされる高分子固定化配位子化合物を提供し、第2には、次式(II)

【0009】

【化4】



【0010】で表わされるヒドロキシプロリン誘導体がメリフィールド樹脂に固定化されている高分子固定化配位子化合物を提供する。また、この出願の発明は、第3には、高分子固定化配位子化合物と遷移金属のパーフルオロアルキルスルホン酸塩もしくはパーフルオロアルキル硫酸塩とからなる高分子固定化配位子キラル触媒を提供し、第4には、高分子固定化配位子化合物とハフニウムトリフラートとからなる高分子固定化配位子キラル触媒を提供する。

【0011】さらに、この出願の発明は、第5には、上

記のキラル触媒の存在下において、次式 R^1SH (R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基もしくは複素環基を示す)で表わされるチオール類を、次式 $R^2CH=CH-CO-R^3$ (R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基もしくは複素環基を示し、 R^3 は置換基を有していてもよい炭化水素基もしくは複素環基を示す)で表わされる α 、 β -不飽和カルボニル化合物と反応させ、次式 $R^1S-CR^2-CH_2-CO-R^3$ で表わされる共役付加化合物を合成することを特徴とするチオール類の不斉共役付加反応方法を提供する。

【0012】

【発明の実施の形態】この出願の発明は上記のとおりの特徴をもつものであるが、以下にその実施の形態について説明する。

【0013】まず、この出願の発明における高分子固定化配位子化合物は、前記の式(I)で表わすとおり、ヒドロキシプロリン誘導体が樹脂に固定化されたものである。この場合の樹脂の種類は各種のものであってよいが、なかでもメリフィールド(Merrifield)樹脂が代表的なものの一つとして例示される。

【0014】この樹脂への固定化については、たとえば前記の式(II)で表わされるヒドロキシプロリン誘導体を、 NaH 等のアルカリ金属水素化合物と、 nBu_4NI のようなハロゲン化テトラアルキルアンモニウム存在下にメリフィールド(Merrifield)樹脂と反応させることによって実現される。配位子として機能する式(2)のヒドロキシプロリン誘導体そのものについては、たとえば後述の実施例にも示したとおり、(2S, 4R)-4-ヒドロキシプロリンから多段の反応工程を経由することにより導くことができる。

【0015】高分子固定化された以上の配位子化合物は、不斉源として極めて有用なものである。このものは、この出願の発明において、高分子固定化配位子キラル触媒を構成する。遷移金属のパーフルオロアルキルスルホン酸塩、あるいは遷移金属のパーフルオロアルキル硫酸塩との組み合わせが好適なものとして例示される。この場合の遷移金属としては、ハフニウム(Hf)、Sc(スカンジウム)、Zr(ジルコニウム)、Ti(チタン)、Y(イットリウム)、Yb(イッテルビウム)、Tb(テルビウム)、Mn(マンガン)、Fe(鉄)等

の各種のものとして考慮される。

【0016】これらのキラル触媒は、不斉合成における触媒として有用なものであって、なかでも、この出願の発明のチオール類の不斉共役付加反応においては、 $Hf(OTf)_4$ と前記の高分子配位子化合物との組み合わせが有効である。このような組み合わせからなるキラル触媒は、反応に先行してあらかじめ混合することで調製してもよいし、反応系において混合することでもよい。配位錯体として触媒機能が発現されるものと考えられる。

【0017】そして、この出願の発明のチオール類の不斉共役付加反応では、上記のようなキラル高分子固定化配位子触媒が用いられるが、出発物質としては、前記のとおり R^1SH のチオール類と $R^2CH=CH-CO-R^3$ の α 、 β -不飽和カルボニル化合物が用いられる。符号 R^1 、 R^2 、 R^3 については、脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族等の各種の炭化水素や複素環基であってよく、これらは、反応を阻害することのない各種の置換基を有していてもよい。置換基には、複素環基も含まれる。

【0018】この不斉共役反応については、チオール類1モルに対し、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物を、0.1~10モル程度の割合で使用し、前記の触媒については、遷移金属のパーフルオロアルキルスルホン酸塩もしくはパーフルオロアルキル硫酸塩を1~30モル%、高分子固定配位子化合物を2~40モル%程度の割合で使用し、 $-10^\circ C \sim 30^\circ C$ 程度の反応温度を採用することが一般的に考慮される。

【0019】反応には、極性溶媒と、モレキュラーシーブを使用することが有効でもある。液相の配位子化合物の場合と同等以上の高い反応収率と不斉選択性で、不斉付加化合物が得られることになる。そして高分子固定化配位子化合物は、その回収、再利用が可能である。

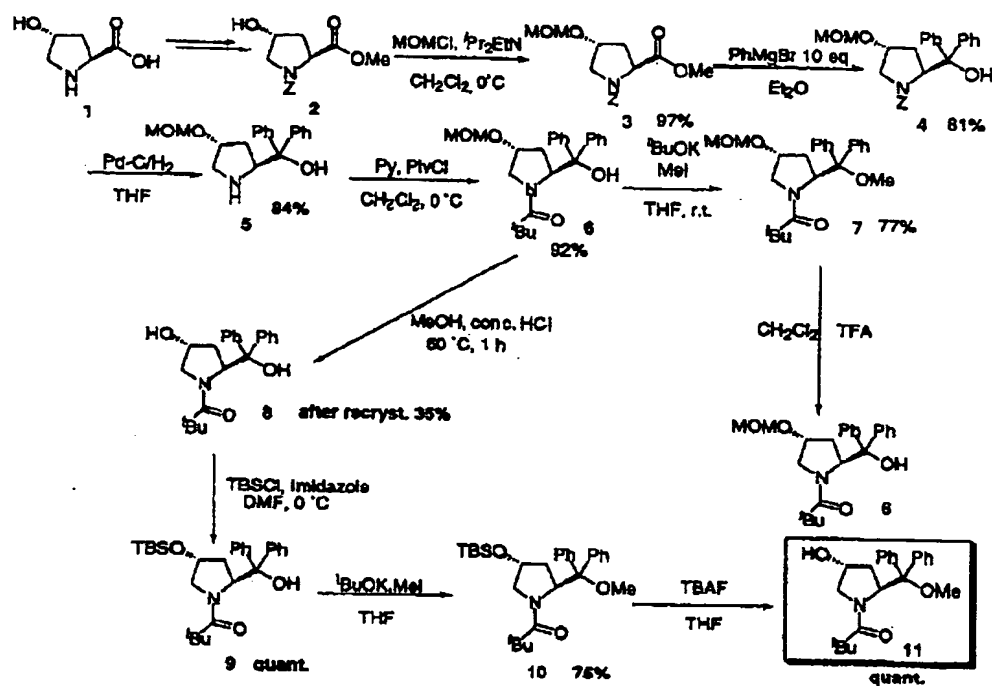
【0020】そこで、以下に実施例を示し、さらに詳しくこの出願の発明について説明する。もちろん、以下の例によって発明が限定されることはない。

【0021】

【実施例】<実施例1>次式

【0022】

【化5】



【0023】の反応ステームに従って、高分子固定化のためのヒドロキシプロリン誘導体(11)を合成した。まず、入手容易な(2S, 4R)-4-ヒドロキシプロリン(1)のアミノ基をN-ベンジロキシカルボニル(Z)基で保護をしたのち、カルボキシル基をメチルエステル化し、化合物(2)を得た。次に4位の水酸基をメトキシメチルエーテルとして保護し、化合物(3)を収率97%で得た。これにGrignard試薬10当量を作用させ、プロリノール誘導体(4)を収率81%で得た。次に5%パラジウム-炭素存在下、水素添加によりZ基を除去して化合物(5)とした後に、ビバロイルクロリドを作用させ、アシル化体(6)を良好な収率をもって得ることができた。さらにカリウム-トポキシドとヨウ化メチルを作用させ、メチルエーテル(7)を収率77%で得た。ここで4位のメトキシメチル基を酸により脱保護しようとしたところ、予期に反し、前述のアシル化体(6)が得られてきた。これは、メトキシ基の結合する4級炭素はベンジル位に当たり、ここに生じるカ

ルボカチオンは非常に安定であるので、酸存在下では脱メトキシ化が容易に起こってしまうためと考えられる。そこで合成ルートを見直し、化合物(6)を合成した後に4位の保護基の掛け替えを行うことにした。まず塩酸、メタノール中、 60°C でメトキシメチル基を脱保護し、化合物(8)とした。化合物(8)を単離したところ、若干黒色していたので再結晶を行い、純粋な白色結晶を収率35%で得た。ピロリジン環4位の水酸基のみをトーチルジメチルシリルエーテルとして選択的に保護し、前述と同様に残りの水酸基をメチル化し、化合物(10)を得た。最後にフッ化テトラブチルアンモニウムを作用させ、定量的に化合物(11)を得た。

【0024】次の表1、表2、および表3に、前記化合物(4)(6)(8)(9)(10)(11)の同定分析値を示した。

【0025】

【表1】

4: (2S)-(Hydroxy-diphenyl-methyl)-(4R)-methoxymethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.14 (dd, 2H, $J = 7.0, 5.0$ Hz), 3.23 (s, 3H), 3.66 (broad doublet, $J = 11.0$ Hz), 4.45 (s, 2H), 4.67 (broad singlet), 4.96 (brd, 1H), 5.11 (dd, 2H, $J = 13.8, 7.4$ Hz), 7.23-7.57 (m, 15H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 36.8, 53.6, 55.4, 65.3, 67.4, 74.8, 81.5, 95.3, 126.9, 127.25, 127.28, 127.4, 127.6, 127.7, 127.9, 128.0, 128.4, 128.5, 136.4, 140.9, 145.3;

6: 1-[2-(Hydroxy-diphenyl-methyl)-4-methoxymethoxy-pyrrolidin-1-yl]-2,2-dimethyl-propan-1-one:

mp 113-114 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{16.9} +104.0$ (c 0.5, MeOH); IR (KBr) 3451, 3183, 3057, 2979, 2939, 2340, 1964, 1598, 1419, 1367, 1332, 1151, 1104, 1042, 919, 776, 705, 566, 494 cm^{-1} ; Anal Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_4$: C, 72.51; H, 7.86; N, 3.52. Found: C, 72.48; H, 7.91; N, 3.62; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.19 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 1.97 (ddd, 1H, $J = 14.0, 7.8, 8.4$ Hz), 2.17 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H, $J = 8.4, 3.9$ Hz), 3.29 (s, 3H), 3.76 (broad doublet, 1H, $J = 11.7$ Hz), 3.84-3.87 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 5.39 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.22-7.48 (m, 10H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 27.6, 35.8, 39.1, 54.8, 55.5, 67.7, 74.8, 82.3, 94.9, 127.2, 127.29, 127.34, 127.83, 128.0, 142.7, 145.3, 180.2.

【0026】

【表2】

8: 1-[4-Hydroxy-2-(hydroxy-diphenyl-methyl)-pyrrolidin-1-yl]-2,2-dimethyl-propan-1-one:

mp 138-139 °C; $[\alpha]_D^{17.0} +40.3$ (c 0.5, MeOH);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.09 (s, 9H), 1.97 (dd, 2H, $J = 4.2, 8.5$ Hz), 2.58 (dd, 1H, $J = 3.5, 11.7$ Hz), 3.62 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 3.96-3.99 (m, 1H), 5.36 (t, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.15-7.40 (m, 10H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 27.7, 38.6, 38.9, 56.9, 67.4, 70.1, 82.3, 127.2, 127.3, 127.8, 127.9, 128.0, 142.5, 145.1, 180.4; IR (KBr) 3396, 2922, 2361, 1591, 1422, 1092, 913, 737 cm^{-1} ; Anal Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$: C, 74.76; H, 7.70; N, 3.96. Found: C, 74.52; H, 7.92; N, 3.88.

9: 1-[4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-(hydroxy-diphenyl-methyl)-pyrrolidin-1-yl]-2,2-dimethyl-propan-1-one:

mp 137-138 °C; $[\alpha]_D^{17.1} +80.2$ (c 0.5, MeOH);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.00 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.16 (s, 9H), 1.95-2.09 (m, 2H), 2.70 (dd, 1H, $J = 3.7, 11.3$ Hz), 3.63 (d, $J = 11.3$ Hz), 3.94 (br, 1H), 5.45 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.23-7.48 (m, 10H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ -5.0, -4.8, 17.9, 25.7, 27.7, 38.8, 38.9, 57.5, 67.5, 70.3, 82.2, 127.1, 127.3, 127.89, 127.93, 128.0, 142.8, 145.4, 180.3; IR (KBr) 3168, 3060, 2957, 1589, 1472, 1415, 1370, 1340, 1254, 1170, 1082, 1027, 984, 927, 882, 838, 775, 701, 522, 476 cm^{-1} ; Anal Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 71.90; H, 8.84; N, 2.99. Found: C, 72.12; H, 8.94; N, 3.01.

10: 1-[4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2-(methoxy-diphenyl-methyl)-pyrrolidin-1-yl]-2,2-dimethyl-propan-1-one:

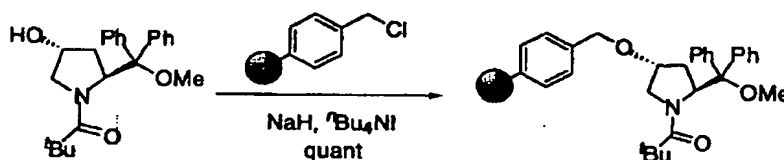
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0.00 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.26 (s, 9H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.40 (dd, 1H, $J = 11.3, 4.8$ Hz), 3.03 (s, 3H), 3.44 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz), 3.91-3.93 (m, 1H), 5.91 (dd, 1H, $J = 9.3, 4.5$ Hz) 7.32-7.51 (m, 10H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ -5.0, -4.8, 17.9, 25.7, 27.7, 38.8, 38.9, 57.5, 67.5, 70.4, 77.2, 82.2, 127.1, 127.2, 127.3, 127.88, 127.95, 127.98, 142.8, 145.4, 180.4; IR (neat) 3059, 2956, 2855, 1956, 1645, 1469, 1402, 1257, 1150, 1086, 1033, 965, 913, 833, 777, 703, 658, 602, 566, 517, 472 cm^{-1} ;

11: (4*R*)-Hydroxy-(2*S*)-1-*N*-pivaloyl-2-(methoxy-diphenylmethyl)pyrrolidine:

mp 138 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -50.1$ (c 0.5, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20 (s, 9H), 2.04-2.17 (m, 1H), 2.25-2.34 (m, 1H), 2.65 (brs, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.47 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 3.96 (brs, 1H), 5.88 (dd, 1H, $J = 5.14, 9.17$ Hz), 7.28 (m, 10H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 28.5, 36.7, 39.4, 52.2, 57.3, 59.1, 71.6, 86.7, 127.2, 127.49, 127.53, 129.6, 129.7, 140.2, 141.0, 179.6; IR (KBr) 3371, 2964, 2346, 1607, 1405, 1366, 1292, 1187, 1077, 832, 761, 707 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3$: C, 75.17; H, 7.95; N, 3.81. Found: C, 75.14; H, 8.16; N, 3.86.

【0028】<実施例2>実施例1において合成した化合物(11)を、次の式に従ってMerrifield樹脂に固定化した。

【0029】
【化6】



【0030】すなわち、水素化ナトリウム60%オイルパウダー24mg (2 eq, mmol)を石油エーテルで洗浄し化合物(11)を220mg (2 eq, mmol)をジメチルホルムアミド50mLを用いて加える。室温条件下、30分攪拌した後、Merrifield resin (0.63mmol/g) 865mg (0.55mmol)を加え、続いてヨウ化テトラブチルアンモニウムを111mg (0.5 eq, 0.3mmol)加え、8時

間攪拌する。1N塩酸30mLで反応を止め、水100mLで洗いながら吸引濾過をする。ジメチルホルムアミド30mL、塩化メチレン30mL×2、ジエチルエーテル30mL×2、メタノール30mL×2、ジエチルエーテル30mL×2、塩化メチレン30mL×2の順で洗浄し、室温減圧下(5mmHg/23°C)にて3時間乾燥した。

【0031】高分子固定化アロリノール誘導体(12)

を定量的に得た。この固定化化合物(12)の同定値は表4のとおりである。

【0032】

【表4】

Polymer-Supported Prolinol derivative 12:

IR (KBr) 3026, 2923, 2244, 1945, 1601, 1482, 1363, 1074, 910 cm^{-1} ; SR-MAS NMR

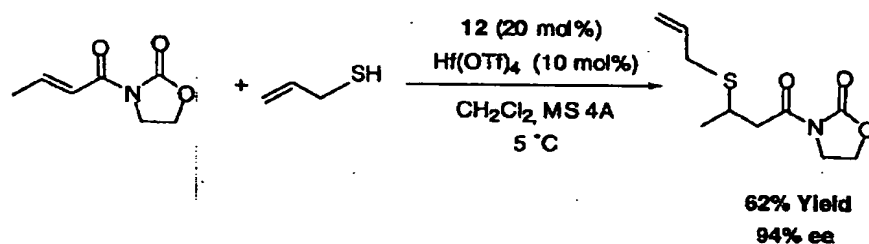
^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 28.4, 39.3, 40.3, 52.4, 54.4, 60.0, 70.3, 86.7, 125.7, 127.2, 127.4,

127.8, 128.0, 129.7, 140.4, 141.4, 178.1.

【0033】<実施例3>実施例2により合成した高分子固定化配位子化合物(12)を用いて、次式

【0034】

【化7】



【0035】に従って、触媒的不斉共役付加反応を行った。すなわち、N-クロトノイルオキサゾリジノン(0.4ミリモル)に対し、チオール(0.42ミリモル)を徐々に8時間かけて添加して20時間反応を行った。溶媒にはジクロルメタンを使用し、モレキュラーシーブ(MS4A)(125mg/0.4mmol)を反応系に存在させた。触媒としては、前記高分子固定化配位子化合物(12)を20モル%と、 $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ を10モル%の割合で使用した。

【0036】その結果、62%の収率、94% eeの成績で不斉共役付加化合物を得た。なお、モレキュラー

シーブ(MS4A)を添加しない場合には、収率は68%であったが、不斉選択性が若干低下した。

【0037】

【発明の効果】以上詳しく説明したとおり、この出願の発明によって、生成物の単離や不斉配位子としての回収、再使用が容易に可能とされ、連続反応システムにおいても有用となる、高分子固定化されたプロリン誘導体配位子と、これを用いたキラル触媒、並びに前記チオール類の α 、 β -不飽和カルボニル化合物への共役付加のための新しい反応方法が提供される。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷
C07D 263/22

識別記号

FI
C07D 263/22

テーム(参考)
4J100

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE01
BB04 BC05
4G069 AA04 BA21A BA21B BA22A
BA22B BA27A BA27B BB10B
BB20B BC39B BC40B BC44B
BC50B BC51B BC52B BC62B
BC66B BE01B BE22B BE34B
CB57 FB04
4H006 AA02 AB40 AC63 BA10 BA47
TA04 TB35 TC31
4H039 CA61 CF10
4J031 CA01 CD24 CD29
4J100 BA05H BA14H BC43H BC65H
HB20 HC43 HC63 HG00 JA15

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.